

SF-EMULSION1

L1 ANSWER 1 OF 1 WPIDS COPYRIGHT 2005 THE THOMSON CORP on STN

AN 2002-221332 [28] WPIDS

DNC C2002-067897

TI New hydroxyformamidine compounds used as inhibitors of generation of 20-hydroxyeicosatetraenoic acid from arachidonic acid and for treating renal , cerebrovascular and circulatory diseases.

DC B03

PA (TAIS) TAISHO PHARM CO LTD

CYC 1

PI JP 2001354658 A 20011225 (200228)* 25<--

ADT JP 2001354658 A JP 2000-180474 20000615

PRAI JP 2000-180474 20000615

AB JP2001354658 A UPAB: 20020502

NOVELTY - Hydroxyformamidine compounds (I) and their salts are new.

DETAILED DESCRIPTION - Hydroxyformamidine compounds of formula (I) and their salts are new.

X1-X4 = at least one N, O or S atom;
n = 0-4, and

R = 1-6C alkyl, 3-6C cycloalkyl, aryl, aryl(1-4C alkyl), halo, cyano, 1-6C alkylthio, 1-6C alkylsulfonyl, arylsulfonyl, carbamoyl, 1-6C alkoxycarbonyl, thienyl, furyl, quinolylthio or benzodioxepanyl; or when n = at least 2, then

adjacent R groups = may form a ring which optionally contains an O, N or S atom.

ACTIVITY - Uropathic; Cerebroprotective.

MECHANISM OF ACTION - None given in the source material.

USE - Used for inhibiting generation of 20-hydroxyeicosatetraenoic acid from arachidonic acid and for treatment of renal diseases, cerebrovascular diseases, and circulatory diseases.

Dwg.0/0

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2001-354658

(P2001-354658A)

(43) 公開日 平成13年12月25日 (2001. 12. 25)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テームト [*] (参考)
C 0 7 D 231/38		C 0 7 D 231/38	B 4 C 0 2 3
A 6 1 K 31/341		A 6 1 K 31/341	4 C 0 3 3
31/357		31/357	4 C 0 3 6
31/381		31/381	4 C 0 5 6
31/415		31/415	4 C 0 6 3
審査請求 未請求 請求項の数10 O L (全 25 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願2000-180474 (P2000-180474)

(22) 出願日 平成12年6月15日 (2000. 6. 15)

(71) 出願人 000002819

大正製薬株式会社

東京都豊島区高田3丁目24番1号

(72) 発明者 佐藤 正和

東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内

(72) 発明者 宮田 則之

東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内

(74) 代理人 100074114

弁理士 北川 富造 (外3名)

最終頁に続く

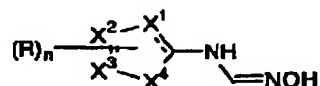
(54) 【発明の名称】 ヒドロキシホルムアミジン化合物及びその塩並びにそれらを含む医薬

(57) 【要約】

【課題】 腎臓、脳血管等の主要臓器における微小血管収縮、拡張作用、細胞増殖惹起作用等に関与している2 O-H E T Eの産生酵素を阻害する薬剤を提供すること。

【解決手段】 式

【化1】

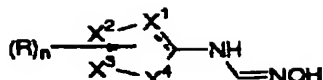


(式中、X¹~X⁴は、それぞれ独立して、少なくとも1つは窒素原子、酸素原子又は硫黄原子であり；nは0~4のうちの任意の整数であり；Rは、独立して、各々同一あるいは相異なって、各種の鎖状、分岐状又は環状の置換基を示し；或いは、n≥2の場合に、隣接するRは一緒になって、酸素原子、窒素原子又は硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子を含んでもよい環を形成することができる)で表される化合物又はその製薬学的に許容される塩、並びに、それらを有効成分として含むことを特徴する医薬。

【特許請求の範囲】

【請求項1】式：

【化1】



(式中、 $X^1 \sim X^4$ は、それぞれ独立して、少なくとも1つは窒素原子、酸素原子又は硫黄原子であり； n は0～4のうちの任意の整数であり； R は、独立して、各々同一あるいは相異なって、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル基、アリール基、アリール $C_1 \sim C_4$ アルキル基、ハロゲン原子、シアノ基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルチオ基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、カルバモイル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル基、チエニル基、フリル基、キノリルチオ基又はベンゾジオキセパニル基を示し；或いは、 $n \geq 2$ の場合に、隣接する R は一緒になって、酸素原子、窒素原子又は硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子を含んでもよい環を形成することができる）で表されるヒドロキシホルムアミジン化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項2】 前記ヘテロ原子を含んでもよい環が飽和又は不飽和の5～8員環である、請求項1記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項3】 $X^1 \sim X^4$ を含む環がチアゾール環、ピラゾール環、チオフェン環、フラン環、イソキサゾール環、トリアゾール環又はチアジアゾール環である、請求項1又は2記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項4】 前記ヘテロ原子を含んでもよい環及び前記 $X^1 \sim X^4$ を含む環が、一緒になって、ベンゾチアゾール環、ベンゾイミダゾール環、4, 5, 6, 7-テトラヒドロ[b]ベンゾチオフェン環、シクロペンタ[b]チオフェン環又はシクロヘプタ[b]チオフェン環を形成する、請求項2又は3記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項5】 前記ベンゾチアゾール環又はベンゾイミダゾール環上の少なくとも1つの水素原子が $C_1 \sim C_4$ アルキル基又は $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基で置換されている、請求項4記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項6】 独立して、少なくとも1つの R が、アリール基、アリールスルホニル基、キノリルチオ基又はチエニル基であって、かつ、当該基のアリール環又はチオフェン環上の少なくとも1つの水素原子が、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、ニトロ基又はハロゲン原子で置換されている、請求項1記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項7】 独立して、少なくとも1つの R がフェニル基である、請求項1記載の化合物又はその製薬学的に

許容される塩。

【請求項8】 請求項1乃至7のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする医薬。

【請求項9】 請求項1乃至7のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする20-ヒドロキシエイコサテトラエン酸産生阻害剤。

【請求項10】 請求項1乃至7のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする腎疾患、脳血管疾患又は循環器疾患治療薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明はアラキドン酸から20-ヒドロキシエイコサテトラエン酸（20-HETE）の産生を阻害するヒドロキシホルムアミジン化合物及びその医薬としての使用に関する。

【0002】

【従来の技術】 アラキドン酸から産生される生理活性物質として従来シクロオキシゲナーゼによって産生されるプロスタグランジン類及びリポキシゲナーゼによって産生されるリポキシゲナーゼ類が広く知られているが、近年チトクローム $p450$ 属に属する酵素によってアラキドン酸から産生される20-HETEが生体内で多彩な働きをしていることが明らかとされつつある（J. Vascular Research, 第32巻, 第79頁(1995)）。これまでに20-HETEは腎臓、脳血管等の主要臓器において微細血管を収縮又は拡張させることや細胞増殖を惹起することが明らかにされており、生体内で重要な生理作用を演じていると共に各種腎疾患、脳血管疾患、循環器疾患等の病態に深く関与していることが示唆されている（J. Vascular Research, 第32巻, 第79頁(1995)、Am. J. Physiol., 第277巻, R607頁(1999)等）。

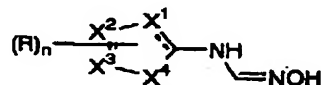
【0003】

【発明が解決しようとする課題】 本発明は20-HETEの産生を阻害し、20-HETEが関連する疾患を治療することの可能な薬剤を提供することを目的としている。

【0004】

【課題を解決するための手段】 本発明者らは前記課題を解決する目的で鋭意探索研究した結果、ある種のヒドロキシホルムアミジン化合物が20-HETEの産生を阻害することを見出し、本発明を完成した。すなわち、本発明は、下記式

【化2】



(式中、 $X^1 \sim X^4$ は、それぞれ独立して、少なくとも1つは窒素原子、酸素原子又は硫黄原子であり； n は0～4のうちの任意の整数であり； R は、独立して、各々同

一あるいは相異なって、C₁~C₆アルキル基、C₃~C₆シクロアルキル基、アリール基、アリールC₁~C₄アルキル基、ハロゲン原子、シアノ基、C₁~C₆アルキルチオ基、C₁~C₆アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、カルバモイル基、C₁~C₆アルコキシカルボニル基、チエニル基、フリル基、キノリルチオ基又はベンゾジオキセパニル基を示し；或いは、n ≥ 2の場合に、隣接するRは一緒になって、酸素原子、窒素原子又は硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子を含んでもよい環を形成することができる）で表されるヒドロキシホルムアミジン化合物又はその製薬学的に許容される塩である。

【0005】上記式で表される化合物では、前記ヘテロ原子を含んでもよい環が飽和又は不飽和の5~8員環を形成し、また、X¹~X⁴を含む環がチアゾール環、ピラゾール環、チオフェン環、フラン環、イソキサゾール環、トリアゾール環又はチアジアゾール環を形成することが好ましい。これらの環は、一緒になって、ベンゾチアゾール環、ベンゾイミダゾール環、4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン環、シクロペンタ[b]チオフェン環又はシクロヘプタ[b]チオフェン環を形成することができる。なお、前記ベンゾチアゾール環又はベンゾイミダゾール環上の少なくとも1つの水素原子がC₁~C₄アルキル基又はC₁~C₄アルコキシ基で置換されていることが好ましい。

【0006】前記Rが独立してアリール基、アリールスルホニル基、キノリルチオ基又はチエニル基のいずれかを意味する場合は、当該基のアリール環又はチオフェン環上の少なくとも1つの水素原子が、C₁~C₆アルキル基、ニトロ基又はハロゲン原子で置換されていることが好ましい。アリール基としてはフェニル基が好ましい。

【0007】上記式【化2】の範疇に含まれる具体的な化合物のうち、特に好ましいものは、N-(5-クロロチアゾール-2-イル)-N'-ヒドロキシホルムアミジン、N-(2-エチルチオ-1, 3, 4-チアジアゾール-5-イル)-N'-ヒドロキシホルムアミジン、N-(4-プロモ-5-メチルイソキサゾール-3-イル)-N'-ヒドロキシホルムアミジン、N-(4-プロモ-3-メチルピラゾール-5-イル)-N'-ヒドロキシホルムアミジン、N-(4-プロモ-1-メチルピラゾール-5-イル)-N'-ヒドロキシホルムアミジン、N-(4-プロモピラゾール-3-イル)-N'-ヒドロキシホルムアミジン、N-(2-カルバモイルチオフェン-3-イル)-N'-ヒドロキシホルムアミジン、N-(5, 6-ジメチルベンゾチアゾール-2-イル)-N'-ヒドロキシホルムアミジン、N-(3-(4-クロロフェニルスルホニルチオフェン-4-イル)-N'-ヒドロキシホルムアミジン、N-(3-フェニルスルホニルチオフェン-4-イル)-N'-ヒドロキシホルムアミジン、N-(2, 3-ジメトキシカル

ボニルチオフェン-4-イル)-N'-ヒドロキシホルムアミジン、N-(3-イソプロピルスルホニル-2-メチルチオチオフェン-4-イル)-N'-ヒドロキシホルムアミジン、N-(5, 6-ジメチルベンゾイミダゾール-2-イル)-N'-ヒドロキシホルムアミジン、N-(3-エトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾチオフェン-2-イル)-N'-ヒドロキシホルムアミジン、N-(3-フェニルピラゾール-5-イル)-N'-ヒドロキシホルムアミジン、N-(4-tert-ブチルチアゾール-2-イル)-N'-ヒドロキシホルムアミジン、N-[3-(チオフェン-2-イル)ピラゾール-5-イル]-N'-ヒドロキシホルムアミジン、N-(5-プロモ-4-tert-ブチルチアゾール-2-イル)-N'-ヒドロキシホルムアミジン、N-[3-(フラン-2-イル)ピラゾール-5-イル]-N'-ヒドロキシホルムアミジン、N-[3-(4-クロロフェニル)ピラゾール-5-イル]-N'-ヒドロキシホルムアミジン、N-[5-(2'-プロモ-5'-チエニル)チアゾール-2-イル]-N'-ヒドロキシホルムアミジン、N-(4-プロモ-3-フェニルピラゾール-5-イル)-N'-ヒドロキシホルムアミジン、N-(1-メチル-3-tert-ブチルピラゾール-5-イル)-N'-ヒドロキシホルムアミジン、N-(2-メトキシカルボニル-5-tert-ブチルチオフェン-3-イル)-N'-ヒドロキシホルムアミジン、N-(2-カルバモイル-5-tert-ブチルチオフェン-3-イル)-N'-ヒドロキシホルムアミジン、N-(5-メチルピラゾール-3-イル)-N'-ヒドロキシホルムアミジン、N-(4-プロモ-5-フェニルピラゾール-3-イル)-N'-ヒドロキシホルムアミジン、N-[5-(フラン-2-イル)ピラゾール-3-イル]-N'-ヒドロキシホルムアミジン、N-[3-(4-メチルフェニル)ピラゾール-5-イル]-N'-ヒドロキシホルムアミジン、N-(3-エトキシカルボニル-シクロペンタ[b]チオフェン-2-イル)-N'-ヒドロキシホルムアミジン、N-(5-フェニルピラゾール-3-イル)-N'-ヒドロキシホルムアミジン、N-(3-エトキシカルボニル-シクロヘプタ[b]チオフェン-2-イル)-N'-ヒドロキシホルムアミジン、N-(4-エトキシカルボニル-1-フェニルピラゾール-5-イル)-N'-ヒドロキシホルムアミジン、N-(4-エトキシカルボニル-1-メチルピラゾール-5-イル)-N'-ヒドロキシホルムアミジン、N-[1-(4-フルオロフェニル)-4-エトキシカルボニルピラゾール-5-イル]-N'-ヒドロキシホルムアミジン、N-(5-エトキシカルボニル-4-フェニルチアゾール-2-イル)-N'-ヒドロキシホルムアミジン、N-[4-(4-クロロフェニル)チアゾール-2-イル]-N'-ヒドロキシホルムアミジン、N-[4-(4-プロモフェニル)チアゾール-

2-イル] -N' -ヒドロキシホルムアミジン、N-
 [1-(4-クロロフェニル)-4-シアノピラゾール
 -5-イル] -N' -ヒドロキシホルムアミジン、N-
 [3-(4-クロロフェニル)-1-メチルピラゾール
 -5-イル] -N' -ヒドロキシホルムアミジン、N-
 (4-シアノ-3-メチルチオ-1-フェニルピラゾ
 ル-5-イル) -N' -ヒドロキシホルムアミジン、N-
 [2-(7-クロロキノリルチオ)-1, 3, 4-チ
 アジアゾール-5-イル] -N' -ヒドロキシホルムア
 ミジン、N- [2-シアノ-5-(4-フルオロフェニ
 ル)チオフェン-3-イル] -N' -ヒドロキシホルム
 アミジン、N- [2-(4-イソブチルフェニル)-5
 -メトキシカルボニルチオフェン-4-イル] -N' -
 ヒドロキシホルムアミジン、N- (5-ベンゾジオキセ
 パニルチアゾール-2-イル) -N' -ヒドロキシホル
 ムアミジン、N- [5-(4-ニトロフェニルスルホニ
 ル)チアゾール-2-イル] -N' -ヒドロキシホルム
 アミジン、N- (2-メトキシカルボニルチオフェン
 -3-イル) -N' -ヒドロキシホルムアミジン、N-
 [4-(ナフタレン-2-イル)チアゾール-2-イ
 ル] -N' -ヒドロキシホルムアミジン、N- [1-メ
 チル-3-(4-*t*-ブチルフェニル)ピラゾール-5
 -イル] -N' -ヒドロキシホルムアミジン、N- [2
 -(4-フルオロフェニル)-5-メトキシカルボニル
 チオフェン-4-イル] -N' -ヒドロキシホルムアミ
 ジン、N- (2-メトキシカルボニル-5-フェニルチ
 オフェン-3-イル) -N' -ヒドロキシホルムアミジ
 ン、N- (1, 3-ジフェニルピラゾール-5-イル)
 -N' -ヒドロキシホルムアミジン、N- (1-ベンジ
 ルベンゾイミダゾール-2-イル) -N' -ヒドロキシ
 ホルムアミジン、N- [4-(ナフタレン-1-イル)
 チアゾール-2-イル] -N' -ヒドロキシホルムアミ
 ジン、N- (4-シアノ-2, 3-ジフェニルフラン
 -5-イル) -N' -ヒドロキシホルムアミジン、N-
 (3-メチルイソキサゾール-5-イル) -N' -ヒド
 ロキシホルムアミジン、N- (5-メチルイソキサゾ
 ル-3-イル) -N' -ヒドロキシホルムアミジン、N-
 (3-フェニル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イ
 ル) -N' -ヒドロキシホルムアミジン、N- (4-
 メトキシベンゾチアゾール-2-イル) -N' -ヒド
 ロキシホルムアミジン、N- (4-メチルベンゾチアゾ
 ル-2-イル) -N' -ヒドロキシホルムアミジン、N-
 (1-エチルピラゾール-5-イル) -N' -ヒド
 ロキシホルムアミジン、N- (3-メチルイソチアゾ
 ル-5-イル) -N' -ヒドロキシホルムアミジン、N-
 (4, 5-ジメチルチアゾール-2-イル) -N' -ヒ
 ドロキシホルムアミジン、N- (4-メチルチアゾ
 ル-2-イル) -N' -ヒドロキシホルムアミジン、N-
 (イソキサゾール-3-イル) -N' -ヒドロキシホル
 ムアミジン、N- (3, 4-ジメチルイソキサゾール-

5-イル) -N' -ヒドロキシホルムアミジン、N-
 (2-シクロプロピル-1, 3, 4-チアジアゾール-
 5-イル) -N' -ヒドロキシホルムアミジン、N-
 (2-メトキシカルボニルフラン-5-イル) -N' -
 ヒドロキシホルムアミジン、N- (3-エトキシカルボ
 ニル-4-メチルチオフェン-2-イル) -N' -ヒド
 ロキシホルムアミジン、N- (2-メトキシカルボニル
 -4-メチルチオフェン-3-イル) -N' -ヒドロキ
 シホルムアミジン、N- (1, 3, 5-トリメチルピラ
 ザール-4-イル) -N' -ヒドロキシホルムアミジ
 ン、N- (3-シクロプロピル-1-メチルピラゾ
 ル-5-イル) -N' -ヒドロキシホルムアミジン、N-
 [1-メチル-3-(2'-チエニル)ピラゾール-5
 -イル] -N' -ヒドロキシホルムアミジン、N- (1
 -メチルピラゾール-2-イル) -N' -ヒドロキシホ
 ルムアミジン、N- (5-メチルチアゾール-2-イ
 ル) -N' -ヒドロキシホルムアミジン、N- (3-メ
 トキシカルボニルチオフェン-4-イル) -N' -ヒド
 ロキシホルムアミジン、N- (ベンゾチアゾール-2-
 イル) -N' -ヒドロキシホルムアミジン、N- (1,
 3-ジメチルピラゾール-5-イル) -N' -ヒドロキ
 シホルムアミジン、N- [1-(4-メチルフェニル)
 -3-メチルピラゾール-5-イル] -N' -ヒドロキ
 シホルムアミジン、N- (3-メチル-1-フェニルピ
 ラゾール-5-イル) -N' -ヒドロキシホルムアミジ
 ン、N- (1-フェニルピラゾール-5-イル) -N'
 -ヒドロキシホルムアミジン、N- (1-メチル-3-
 フェニルピラゾール-5-イル) -N' -ヒドロキシホ
 ルムアミジン、N- (3-シクロプロピル-1-フェニ
 ルピラゾール-5-イル) -N' -ヒドロキシホルムア
 ミジン、N- (1-メチルベンゾイミダゾール-2-イ
 ル) -N' -ヒドロキシホルムアミジン、N- (4-フ
 エニルチアゾール-2-イル) -N' -ヒドロキシホル
 ムアミジン、N- [4-(4-メチルフェニル)チアゾ
 ル-2-イル] -N' -ヒドロキシホルムアミジン、
 N- (2-エチル-1, 3, 4-チアジアゾール-5-
 イル) -N' -ヒドロキシホルムアミジン、N- (5-
t-ブチルイソキサゾール-3-イル) -N' -ヒド
 ロキシホルムアミジン、及び、N- (2-*t*-ブチル
 -1, 3, 4-チアジアゾール-5-イル) -N' -ヒド
 ロキシホルムアミジンである。

【0008】上記の化合物又はその製薬学的に許容され
 る塩は、それらを有効成分とする医薬として使用する
 ことが好ましく、具体的には、20-ヒドロキシエイコサ
 テトラエン酸産生阻害剤として、或いは、腎疾患、脳血
 管疾患又は循環器疾患治療薬として使用することが好ま
 しい。

【0009】本発明において使用される用語が以下に定
 義される。本発明において、「C_n~C_m」とは、その後
 に続く基がn~m個の炭素原子を有することを示す。

【0010】 $C_1 \sim C_6$ アルキル基は、炭素原子を1～6個有する直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基を示し、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、*t*-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ヘキシル基、イソヘキシル基などである。

【0011】 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル基は、炭素原子を3～6個有する環状アルキル基を示し、例えばシクロプロピル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基などである。

【0012】アリール基は、フェニル基、ナフチル基等であり、好ましくはフェニル基である。アリール $C_1 \sim C_6$ アルキル基は、少なくとも1つ以上のアリール基、好ましくはフェニル基、で置換された、炭素原子を1～6個有する直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基を示し、例えばベンジル基、ジフェニルメチル基、1-フェニルエチル基、2-フェニルエチル基などである。

【0013】ハロゲン原子は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子である。

【0014】 $C_1 \sim C_6$ アルキルチオ基は、炭素原子を1～6個有する直鎖状又は分岐鎖状のアルキルチオ基を指し、例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ブチルチオ基、イソブチルチオ基、*t*-ブチルチオ基、ペンチルチオ基、イソペンチルチオ基などである。

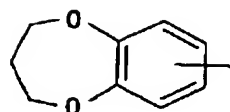
【0015】 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル基は、スルホニル基($-SO_2-$)と $C_1 \sim C_6$ アルキル基が複合した形態を有しており、例えば、 $-SO_2$ -メチル基、 $-SO_2$ -エチル基、 $-SO_2$ -イソプロピル基などが挙げられる。

【0016】アリールスルホニル基は、スルホニル基($-SO_2-$)とアリール基が複合した形態を有しており、例えば、 $-SO_2$ -フェニル基、 $-SO_2$ -ナフチル基などが挙げられる。

【0017】 $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル基は、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基とカルボニル基($-C=O$)が複合した形態を有している。ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基は、炭素原子を1～6個有する直鎖状又は分岐鎖状のアルコキシ基を指し、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、*t*-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基などである。したがって、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル基の例には、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基などが含まれる。

【0018】チエニル基は2-チエニル基及び3-チエニル基を含み、同様に、フリル基は2-フリル基及び3-フリル基を含む。キノリルチオ基はキノリル基とチオ基($-S-$)が複合した形態を有しており、例えば、4-キノリルチオ基などが挙げられる。カルバモイル基は $-CONH_2$ 基を指す。ベンゾジオキセパニル基は

【化3】



の化学構造を有する1価の基である。

【0019】上記した各種の基は、その基上の少なくとも1つの水素原子が、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子といったハロゲン原子；ニトロ基；アミノ基；ヒドロキシ基；チオール基；ホルミル基；カルボキシ基；シアノ基；カルバモイル基；メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、*tert*-ペンチル基等のアルキル基；フェニル基、ナフチル基、ピフェニル、アントラニル基等のアリール基；ピロリル基、ピリジル基、チエニル基等の複素環基；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基等のアルコキシカルボニル基；アセチル基、ベンゾイル基等のアシル基；メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基等のアルコキシ基；メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基等のアルキルチオ基；等の非水素原子又は基によって置換されていてもよい。特に、炭素数が1～6のアルキル基或いはハロゲン原子による置換が好ましい。したがって、例えば、4-イソプロピルフェニル基、4-メチルフェニル基、4-*t*-ブチルフェニル基、4-クロロフェニル基、4-フルオロフェニル基、4-プロモフェニル基、4-クロロフェニルスルホニル基、4-ニトロフェニルスルホニル基及び2-プロモチエニル基なども上記のいずれかの置換基の範囲に含まれる。なお、これらの置換基中の炭素原子数は上記した n 又は m には含まれない。

【0020】更に、上記式【化2】において、隣接するR基が一緒になって酸素原子、窒素原子又は硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子を含んでもよい環を形成する場合は当該環上の少なくとも1つの水素原子が、上記の非水素原子又は基によって置換されてもよく、特に $C_1 \sim C_4$ アルキル基又は $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基による置換が好ましい。したがって、前記ヘテロ原子を含んでもよい環が飽和又は不飽和の5～8員環を形成する場合、並びに、 $X^1 \sim X^4$ を含む環と一緒にペンゾチアゾール環、ベンゾイミダゾール環、4, 5, 6, 7-テトラヒドロ[b]ベンゾチオフェン環、シクロペンタ[b]チオフェン環又はシクロヘプタ[b]チオフェン環を形成する場合についても、それらの環上の少なくとも1つの水素原子が、上記の非水素原子又は基、好ましくは $C_1 \sim C_4$ アルキル基又は $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基、によって置換されてもよく、例えば、5, 6-ジメチルベンゾイミダゾール環、5, 6-ジメチルベンゾチアゾール環及び4-メトキシベンゾチアゾール環を有す

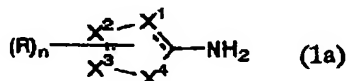
る化合物も上記式〔化2〕の範疇に含まれる。

【0021】また、製薬学的に許容される塩とは、アルカリ金属類、アルカリ土類金属類、アンモニウム、アルキルアンモニウムなどとの塩、鉱酸又は有機酸との塩であり、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アンモニウム塩、アルミニウム塩、トリエチルアンモニウム塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、酪酸塩、ギ酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、エチルコハク酸塩、ラクチン酸塩、グルコン酸塩、グルコヘプトン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、パラトルエンスルホン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩、アジピン酸塩、システインとの塩、N-アセチルシステインとの塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、硫酸塩、よう化水素酸塩、ニコチン酸塩、シュウ酸塩、ピクリン酸塩、チオシアン酸塩、ウンデカン酸塩、アクリル酸ポリマーとの塩、カルボキシビニルポリマーとの塩などを挙げることができる。

【0022】

【発明の実施の形態】本発明化合物は、例えば以下に示す方法によって合成することができる。すなわち、本発明の化合物は下記式(1a)

〔化4〕



(式中、 $X^1 \sim X^4$ 、Rは上記と同じである)で示される化合物を触媒量の酸あるいはアミン類の鉱酸塩の存在下あるいは非存在下にオルトヒドロキシエステルと反応した後生成物を単離あるいは単離せずにヒドロキシシルアミンで処理することによって合成することができる。

【0023】本発明に係る化合物並びにその製薬学的に許容される塩は、経口又は非経口的に投与することができる。その投与剤型は錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、粉剤、トローチ剤、軟膏剤、クリーム剤、乳剤、懸濁剤、坐剤、注射剤などであり、いずれも慣用の製剤技術(例えば、第12改正日本薬局方に規定する方法)によって製造することができる。これらの投与剤型は、患者の症状、年齢及び治療の目的に応じて適宜選択することができる。各種剤型の製剤の製造においては、常用の賦形剤(例えば、結晶セルロース、デンプン、乳糖、マンニトールなど)、結合剤(例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドンなど)、滑沢剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルクなど)、崩壊剤(例えば、カルボキシメチルセルロースカルシウムなど)などを用いることができる。

【0024】本発明に係る化合物の投与量は、成人を治療する場合で1日1~2000mgであり、これを1日

1回又は数回に分けて投与する。この投与量は、患者の年齢、体重及び症状によって適宜増減することができる。

【0025】

【発明の効果】本発明に係る化合物又はその製薬学的に許容される塩は2-O-HE TE産生阻害作用を有し、ヒト及び動物における2-O-HE TEに関わる疾病、例えば各種腎疾患、脳血管疾患、各種循環器疾患治療薬として有用である。

【0026】

【実施例】以下実施例を挙げて本発明を更に詳細に説明する。

実施例1：N-(5-メトキシカルボニルフラン-2-イル)-N'-ヒドロキシホルムアミジンの合成

2-アミノ-5-メトキシカルボニルフラン(0.933g)、オルトギ酸エチル(2.33g)と酢酸エチル(10ml)の混合物を加熱還流下4時間攪拌した後、過剰のオルトギ酸エチルを留去した。残渣のメタノール溶液(10ml)に塩酸ヒドロキシシルアミン(0.558g)とナトリウムメトキシド(0.44g)から調製したヒドロキシシルアミンのメタノール溶液(20ml)を加え室温で18時間攪拌した。溶媒留去後残渣に酢酸エチルを加え水及び飽和食塩水で順次洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後残渣をヘキサン：酢酸エチル(4:1)で再結晶して無色粉末状の標題化合物を得た(0.627g)。

融点 158.0~158.5℃

【0027】実施例2：N-(5-メチルイソキサゾリル-3-イル)-N'-ヒドロキシホルムアミジンの合成

2-アミノ-5-メトキシカルボニルフランの代わりに3-アミノ-5-メチルイソキサゾールを用いて実施例1と同様の操作を行うことによって標題化合物を得た。

融点 183.0~183.5℃

【0028】実施例3：N-(3-イソキサゾリル)-N'-ヒドロキシホルムアミジンの合成

2-アミノ-5-メトキシカルボニルフランの代わりに3-アミノイソキサゾールを用いて実施例1と同様の操作を行うことによって標題化合物を得た。

融点 149.5~150.0℃

【0029】実施例4：N-(2-メトキシカルボニル-4-メチルチオフェン-3-イル)-N'-ヒドロキシホルムアミジンの合成

2-アミノ-5-メトキシカルボニルフランの代わりに3-アミノ-2-メトキシカルボニル-4-メチルチオフェンを用いて実施例1と同様の操作を行うことによって標題化合物を得た。

融点 164.5~165.5℃

【0030】実施例5：N-(4-tert-ブチルチアゾール-2-イル)-N'-ヒドロキシホルムアミジンの合成

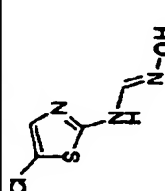
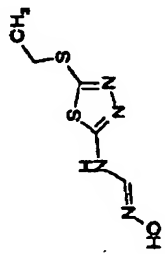
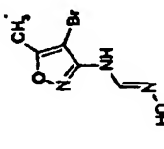
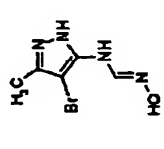
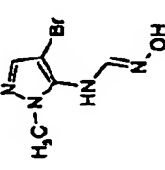
2-アミノ-5-メトキシカルボニルフランの代わりに4-tert-ブチル-2-アミノチアゾールを用いて実施例1と同様の

操作を行うことによって標題化合物を得た。融点 182.5~183.0℃

【0031】実施例6~89：上記と同様に、各々対応する出発原料を用いて実施例1と同様の反応操作を行

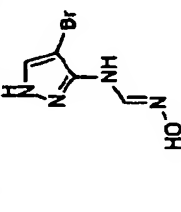
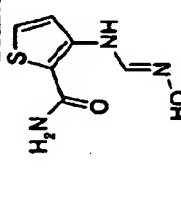
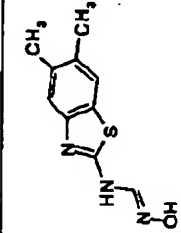
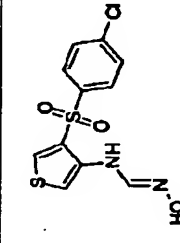
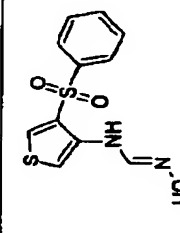
い、表1~表18に示す化合物を合成した。化合物68、57、65、70及び16として実施例1~5で得られた化合物も併せて示す。

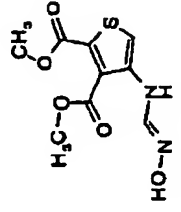
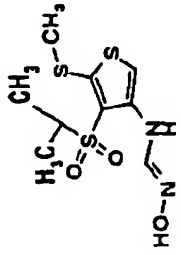
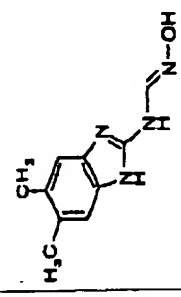
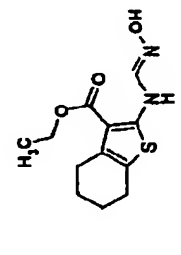
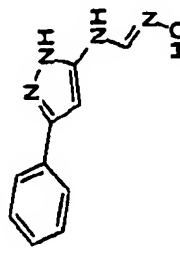
【表1】

化合物 番号	化合物構造式	mp	M+H (ESI)	M+H (APCI)	M-H (ESI)	M-H (APCI)	Rf 値	TLC *	展開溶 媒	抑制率 (1μM)
化合物 1					176		0.2 5	SiO 2	CHCl3: MeOH =95:5	
化合物 2					203		0.1 8	SiO 2	CHCl3: MeOH =95:6	
化合物 3					217		0.3 1	SiO 2	CHCl3: MeOH =95:7	
化合物 4				217	217		0.3 6	SiO 2 (NH)	AcOEt: EtOH =90:10	
化合物 5				217	217		0.1 4	SiO 2	CHCl3: MeOH =95:5	

【0032】

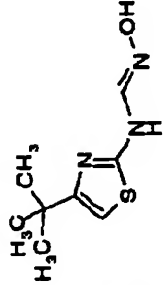
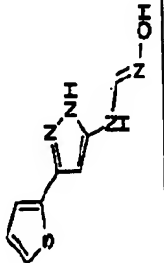
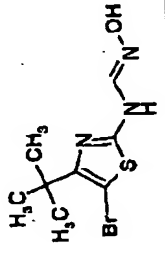
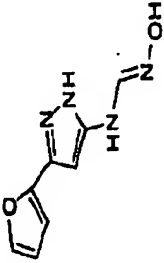
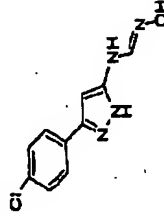
【表2】

化合物 6					203	203			0.3 2	SiO ₂ 2 (NH)	AcOEt: EtOH =90:10	
化合物 7						184			0.0 7	SiO ₂ 2	CHCl ₃ : MeOH =95:5	
化合物 8					222	220	220		0.7 5	SiO ₂ 2	AcOEt: EtOH =90:10	
化合物 9					317	315			0.2 3	SiO ₂ 2	CHCl ₃ : MeOH =95:5	
化合物 10		182. 5- 183			283	281	281		0.2	SiO ₂ 2	CHCl ₃ : MeOH =95:5	

化合物 11				259	257	257	0.1	SiO 2	CHCl ₃ : MeOH =95:5	
化合物 12				295	293	293	0.2	SiO 2	CHCl ₃ : MeOH =95:5	
化合物 13				205	203	203	0.0	SiO 2	CHCl ₃ : MeOH =95:5	
化合物 14				269	267	267	0.4	SiO 2	CHCl ₃ : MeOH =95:5	79.6
化合物 15				203	201	201	0.0	SiO 2	CHCl ₃ : MeOH =95:5	

【0034】

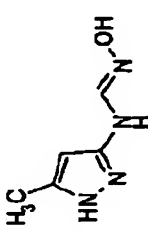
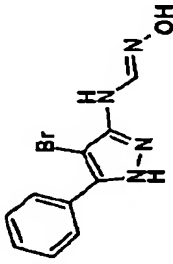
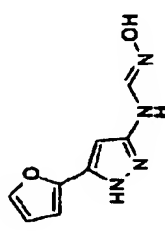
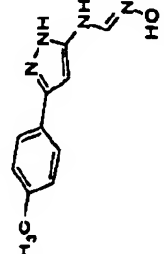
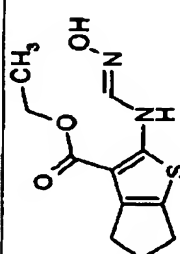
【表4】

化合物 16		182. 5- 183								
化合物 17			209			207	0.0	SiO 2	CHCl3: MeOH =95:5	
化合物 18			278	276	276	276	0.2	SiO 2	CHCl3: MeOH =95:5	
化合物 19			193			191	0.0	SiO 2	CHCl3: MeOH =95:5	
化合物 20			237	235	235	235	0.0	SiO 2	CHCl3: MeOH =95:5	

化合物 21					304	302	302	0.2	SiO ₂	2	CHCl ₃ : MeOH =95:5	
化合物 22					281	279	279	0.0	SiO ₂	8	CHCl ₃ : MeOH =95:5	
化合物 23					197	195	195	0.1	SiO ₂	5	CHCl ₃ : MeOH =95:5	
化合物 24					257	255	255	0.2	SiO ₂	8	CHCl ₃ : MeOH =95:5	
化合物 25					242	240	240	0.0	SiO ₂	9	CHCl ₃ : MeOH =95:5	41.6

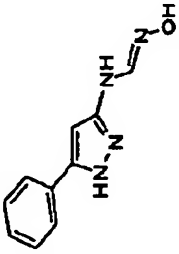
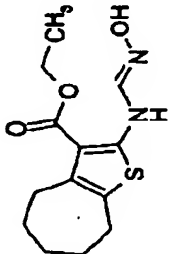
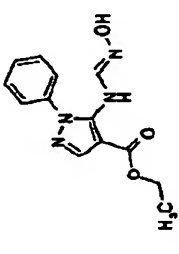
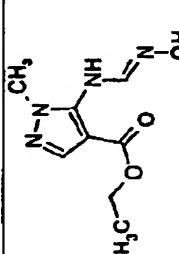
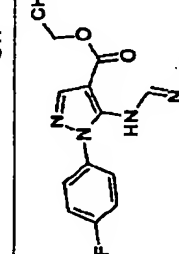
【0036】

【表6】

化合物 26					141				139	0.0 3	SiO 2	CHCl ₃ : MeOH =95:5	
化合物 27					281	279	279		279	0.0 7	SiO 2	CHCl ₃ : MeOH =95:5	
化合物 28					193				191	0.0 4	SiO 2	CHCl ₃ : MeOH =95:5	
化合物 29					217				215	0.0 4	SiO 2	CHCl ₃ : MeOH =95:5	
化合物 30					255	253	253		253	0.3 4	SiO 2	CHCl ₃ : MeOH =95:5	

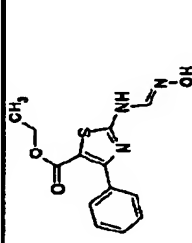
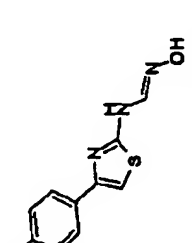
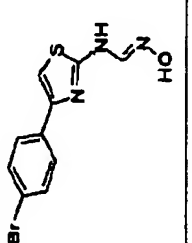
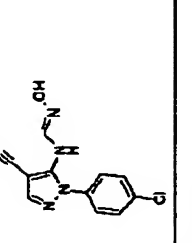
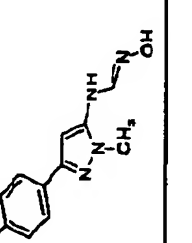
【0037】

【表7】

化合物 31				203		201	201		0.0	SiO ₂	4	2	CHCl ₃ : MeOH =95:5	
化合物 32				283		281	281		0.3	SiO ₂	4	2	CHCl ₃ : MeOH =95:5	81.4
化合物 33				275		273	273		0.3	SiO ₂	2	2	CHCl ₃ : MeOH =95:5	
化合物 34						211	211		0.2	SiO ₂	4	2	CHCl ₃ : MeOH =95:5	
化合物 35						291	291		0.3	SiO ₂	6	2	CHCl ₃ : MeOH =95:5	

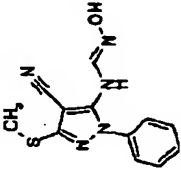
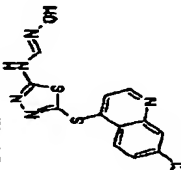
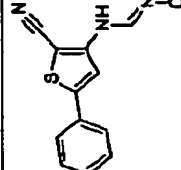
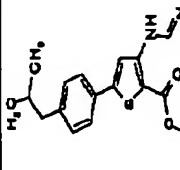
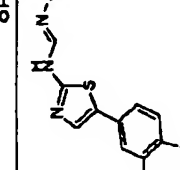
【0038】

【表8】

化合物 36								290	290	0.2 4	SiO 2	CHCl ₃ : MeOH =95:5	
化合物 37							254	252	252	0.2 4	SiO 2	CHCl ₃ : MeOH =95:5	
化合物 38							298	296	296	0.2 4	SiO 2	CHCl ₃ : MeOH =95:5	
化合物 39							262	260	260	0.1 3	SiO 2	CHCl ₃ : MeOH =95:5	
化合物 40							251	249	249	0.1 9	SiO 2	CHCl ₃ : MeOH =95:5	

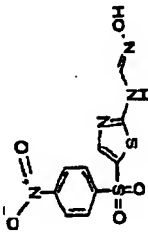
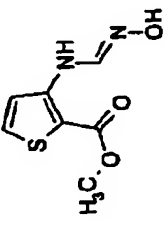
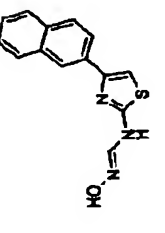
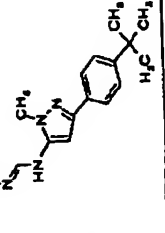
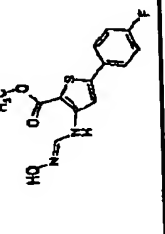
【0039】

【表9】

化合物 41					274	272	272	0.0	SiO 2	CHCl ₃ : MeOH =95:5	
化合物 42					338	336	336	0.1	SiO 2	CHCl ₃ : MeOH =95:5	
化合物 43					262	260	260	0.1	SiO 2	CHCl ₃ : MeOH =95:5	
化合物 44					333	331	331	0.3	SiO 2	CHCl ₃ : MeOH =95:5	
化合物 45						290	290	0.2	SiO 2	CHCl ₃ : MeOH =95:5	

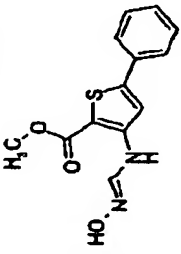
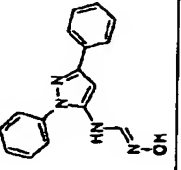
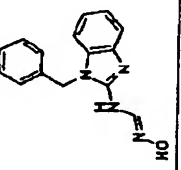
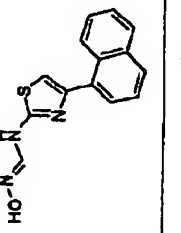
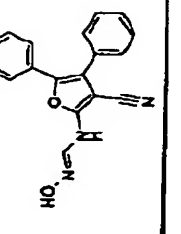
【0040】

【表10】

化合物 46		329	327	327	0.2	SiO 2	CHCl3: MeOH =95:5	
化合物 47		201	199	199	0.2	SiO 9	CHCl3: MeOH =95:5	
化合物 48		270	268	268	0.1	SiO 2 (NH)	AcOEt	
化合物 49		273	271	271	0.1	SiO 2 (NH)	AcOEt	34.0
化合物 50		295	293	293	0.2	SiO 2 (NH)	AcOEt	

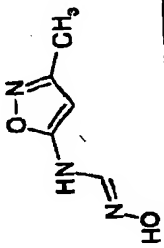
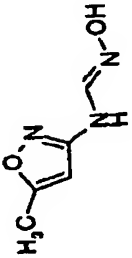
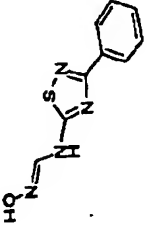
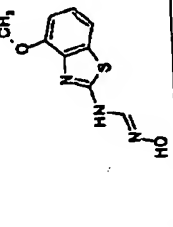
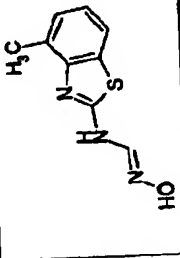
【0041】

【表11】

化合物 51					277	275	275	0.2	SiO ₂ (NH) 2	AcOEt	
化合物 52					279	277	277	0.1	SiO ₂ (NH) 2	AcOEt	
化合物 53					267	265	265	0.0	SiO ₂ (NH) 2	AcOEt	52.5
化合物 54					270	268	268	0.1	SiO ₂ (NH) 2	AcOEt	
化合物 55					304	302	302	0.0	SiO ₂ (NH) 2	AcOEt	

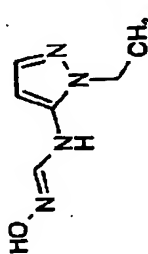
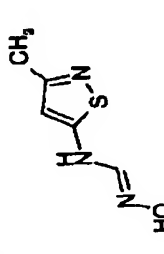
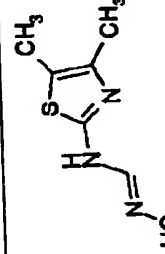
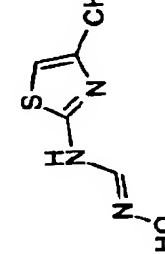
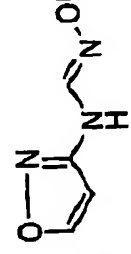
【0042】

【表12】

化合物 56			142		140	0.1 2	SiO 2 (NH)	AcOEt	
化合物 57		183- 183. 5							
化合物 58			221		219	0.0 2	SiO 2 (NH)	AcOEt	
化合物 59				222		0.1 2	SiO 2 (NH)	AcOEt	
化合物 60			208	206	206	0.1 1	SiO 2 (NH)	AcOEt	

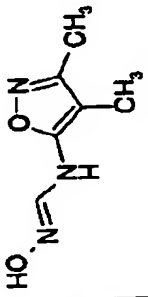
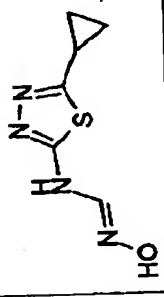
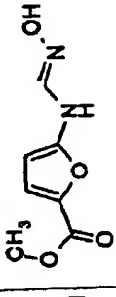
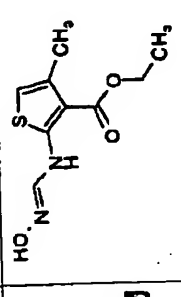
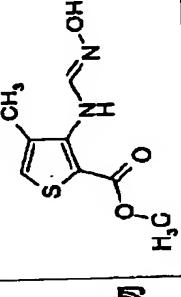
【0043】

【表13】

化合物 61				155		153	0.1 7	SiO 2 (NH)		AcOEt	
化合物 62				158		156	0.1 3	SiO 2 (NH)		AcOEt	
化合物 63				172		170	0.1 4	SiO 2 (NH)		AcOEt	
化合物 64				158		156	0.1 5	SiO 2 (NH)		AcOEt	
化合物 65		149. 5- 150									

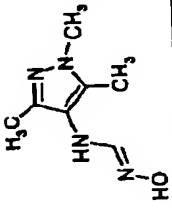
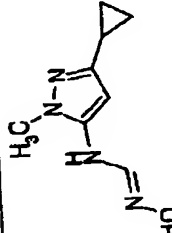
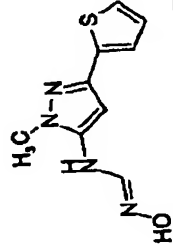
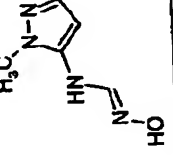
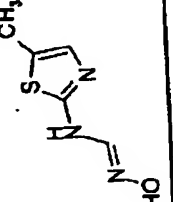
【0044】

【表14】

化合物 66				156	154	154	0.1 6	SiO ₂ (NH) 2	AcOEt	
化合物 67					183		0.1 8	SiO ₂ (NH) 2	AcOEt	
化合物 68		158- 158. 5								
化合物 69				229	227	227	0.2 6	SiO ₂ (NH) 2	AcOEt	
化合物 70		164. 5- 165. 5								

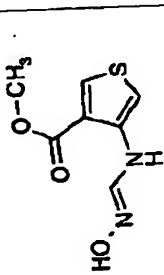
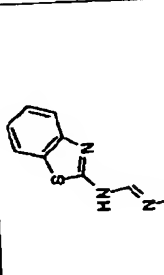
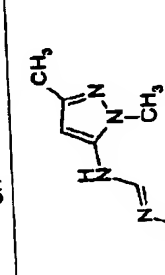
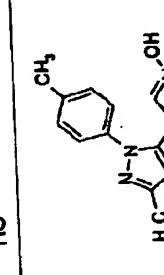
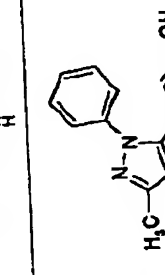
【0045】

【表15】

化合物 71				169		167	0.1 4	SiO 2 (NH)	AcOEt	
化合物 72				181	179	179	0.1 3	SiO 2 (NH)	AcOEt	
化合物 73				223	221	221	0.1 3	SiO 2 (NH)	AcOEt	
化合物 74				141		139	0.1 5	SiO 2 (NH)	AcOEt	
化合物 75				158		156	0.0 4	SiO 2 (NH)	AcOEt	

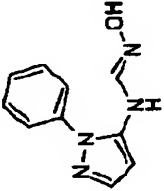
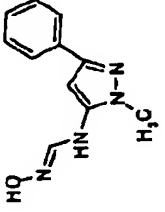
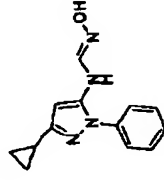
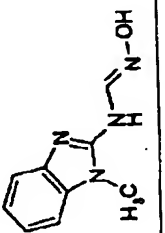
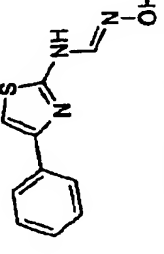
【0.046】

【表16】

化合物 76					201	199		0.1 6	SiO 2 (NH)	AcOEt	
化合物 77					194	192	192	0.0 9	SiO 2 (NH)	AcOEt	
化合物 78					155	153	153	0.1 1	SiO 2 (NH)	AcOEt	
化合物 79					231	229	229	0.5 1	SiO 2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5	
化合物 80					217	215	215	0.5 0	SiO 2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5	

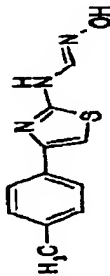
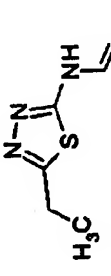
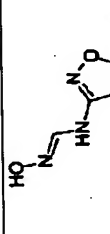
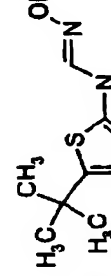
【0047】

【表17】

化合物 81				203	201	201	0.4 8	SiO 2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5	
化合物 82			217			215	0.4 2	SiO 2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5	
化合物 83			243	241	241	241	0.5 2	SiO 2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5	
化合物 84			191	189	189	189	0.3 2	SiO 2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5	
化合物 85			220	218	218	218	0.4 1	SiO 2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5	

【0048】

【表18】

化合物 86				234	232	232	0.4 4	SiO ₂ 2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5	
化合物 87					171		0.1 5	SiO ₂ 2	CHCl ₃ : MeOH =9:1	
化合物 88		184					0.1 7	SiO ₂ 2	CHCl ₃ : MeOH =9:1	
化合物 89					199		0.2 3	SiO ₂ 2	CHCl ₃ : MeOH =9:1	
* SiO ₂ : Merck pre-coated plates Silica gel 60 F254, SiO ₂ (NH): TLC7-1NH Fuji Silysia Chemical LTD.										

【0049】試験例〔ラット腎ミクロソーム由来20-HETE産生酵素の阻害作用〕上記表記載の化合物について、20-HETE産生阻害作用を試験した。本試験はJ. Pharmacol. Exp. Ther., 第268巻, 第474頁(1994)に記載の方法に準拠して行った。被験薬を、50mMの3-モルホリノプロパンスルホン酸(MOPS) (pH7.4)、5mMの塩化マグネシウム及び1mMのエチレンジアミンテトラアセティックアシド ジソディウムソルト(EDTA)を含む組成の緩衝液に加えた後、酵素源として自然発症高血圧ラット(オス, 6週齢)の腎臓から調製したミクロソーム画分を、基質として[5, 6, 8, 9, 11, 12, 14, 15]

トリチウム-アラキドン酸(アマシャム社製)及び補酵素としてNADPH(シグマ社製)を添加し37度で1.5時間反応させた。反応液にギ酸(和光純薬製)を添加して反応を停止させた後、アセトニトリル(終濃度50%)を加えて1時間30分室温で放置しODSカラム(バイオシルC18, バイオラッド社製)を装着した放射性物質検出器付き高速液体クロマトグラフィー(ギルソン社製)により20-HETEの産生量を測定した。化合物無添加時の20-HETEの産生量を100%とし、化合物を添加した時の20-HETE産生量から、抑制率(%)を算出した。

【0050】結果を上記表 1～18 に併せて示す。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. 7	識別記号	F I	タームコード (参考)
A 6 1 K 31/4155		A 6 1 K 31/4155	4 C 0 8 6
31/4184		31/4184	
31/42		31/42	
31/425		31/425	
31/426		31/426	
31/427		31/427	
31/428		31/428	
31/433		31/433	
31/4709		31/4709	
A 6 1 P 9/10		A 6 1 P 9/10	
13/12		13/12	
43/00	1 1 1	43/00	1 1 1
C 0 7 D 235/30		C 0 7 D 235/30	A
			B
261/14		261/14	
275/03		277/46	
277/46		277/82	
277/82		307/66	
285/135		333/38	
307/66		333/68	
333/38		333/78	
333/68		333/80	
333/78		407/04	
333/80		409/04	
407/04		417/04	
409/04		417/12	
417/04		285/12	E
417/12		275/02	
(72) 発明者 石井 孝明		F ターム (参考) 4C023 HA03	
東京都豊島区高田 3 丁目 24 番 1 号 大正製		4C033 AD13 AD16 AD17 AD20 AE03	
薬株式会社内		AE06 AE13 AE17 AE20	
(72) 発明者 小林 結子		4C036 AD08 AD20 AD21 AD27 AD30	
東京都豊島区高田 3 丁目 24 番 1 号 大正製		4C056 AA01 AB01 AC01 AD01 AE03	
薬株式会社内		4C063 AA01 BB01 CC75 CC83 CC92	
(72) 発明者 天田 英明		DD14 DD22 DD62 DD67 EE01	
東京都豊島区高田 3 丁目 24 番 1 号 大正製		4C086 AA01 AA02 AA03 BA03 BA16	
薬株式会社内		BB02 BB03 BC36 BC39 BC67	
		BC79 BC82 BC84 BC85 GA02	
		GA04 GA06 GA10 MA01 MA04	
		NA14 ZA36 ZA81 ZC20	